



MEDICINA DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

COORDINADORES: LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ Y MARIO PELÁEZ LUNA



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2024 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2024 Permanyer México

Temistocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-10072-49-7

Ref.: 10081AMEX241

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Carlos A. Aguilar Salinas

*Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México
Dirección de Investigación
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias
de la Salud
Ciudad de México, México*

Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

*Laboratorio de Motilidad
Gastrointestinal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Francisco Bosques Padilla

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Dr. José
Eleuterio González
Universidad Autónoma de Nuevo
León e Instituto de Salud Digestiva
Tecsalud Monterrey, Nuevo León,
México*

Rebeca Sarahi Bosques Rangel

*OMS-II
Texas College of Osteopathic
Medicine
Fort Worth, Texas, EE.UU.*

Daniel I. Carmona Guerrero

*Médico interno de pregrado
Escuela de Medicina
Universidad Cuauhtémoc
San Luis Potosí, San Luis Potosí,
México*

Ramón I. Carmona Sánchez

*Médico internista y gastroenterólogo
Práctica privada
San Luis Potosí, San Luis Potosí,
México*

Héctor de la Mora Molina

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Graciela Elia Castro-Narro

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Salvador Escorza Calzada

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Francisco Esquivel Ayanegui

*Servicio de Gastroenterología -
Endoscopia Gastrointestinal
Hospital Star Médica
Morelia, Michoacán, México*

Ignacio García-Juárez

*Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante
Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Rita Angélica Gómez Díaz

*Unidad de Epidemiología Clínica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México, México*

Octavio Gómez Escudero

*Clínica de Gastroenterología,
Endoscopia Digestiva,
Neurogastroenterología y Motilidad
Gastrointestinal «Endoneurogastro SC»
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, México*

María Saraí González-Huezo

*Servicio de Gastroenterología
y Endoscopia
Centro Médico ISSEMyM
Toluca de Lerdo, Estado de México,
México*

**Jorge Humberto
Hernández Félix**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

**Ariadna Hernández
Hernández**

*Laboratorio de Hígado, Páncreas
y Motilidad (HIPAM)
Unidad de Investigación en Medicina
Experimental «Dr. Ruy Pérez Tamayo»
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de México (UNAM)
Ciudad de México, México*

Aline Huerta

*Servicio de Nutrición
Hospital Juárez de México
Ciudad de México, México*

**Fidel David Huitzil
Meléndez**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

**Marco Antonio Jiménez
Meza**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Eric Kauffman Ortega

*Departamento de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Aguascalientes, Aguascalientes,
México*

**Mónica Isabel Meneses
Medina**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Everardo Muñoz Anaya

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Aranda de la Parra
León, Guanajuato, México*

Enrique Murcio Pérez

*Departamento de Endoscopia
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
Siglo XXI - IMSS
Ciudad de México, México*

Juanita Pérez-Escobar

*Servicio de Trasplantes
Hospital Juárez de México
Ciudad de México, México*

José María Remes-Troche

*Laboratorio de Fisiología Digestiva
y Motilidad
Gastrointestinal
Instituto de Investigaciones Médico-
Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz, México*

**Luis Alejandro Rosales
Rentería**

*Servicio de Gastroenterología y
Endoscopia
Centro Médico ISSEMyM
Toluca de Lerdo, Estado de México*

Vanessa Rosas Camargo

*Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Daniel Ruiz Romero

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Ángeles Acoxpa
Ciudad de México, México*

**Mario Orlando Santana-
Montes**

*Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante
Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Max J. Schmulson Wasserman

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
 Unidad de Investigación en Medicina Experimental «Dr. Ruy Pérez Tamayo»
 Facultad de Medicina
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal
 Clínica Lomas Altas, S.C.
 Gastroenterología y Endoscopia en Práctica Médica
 Centro Médico ABC
 Ciudad de México, México

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

Servicio de Geriatría
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Ciudad de México, México

Miguel A. Tanimoto

Subdirección de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Ciudad de México, México

Mariana Rocío Torres Calleros

Servicio de Medicina Interna
 Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas Tecsalud y Secretaría de Salud
 Monterrey, Nuevo León, México

Miguel A. Valdovinos Díaz

Servicio de Gastroenterología
 Hospital Médica SUR
 Ciudad de México, México

José Luis Ventura Gallegos

Unidad Periférica Guillermo Soberón Acevedo
 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental
 Instituto de Investigaciones Biomédicas
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Ciudad de México, México

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
 Departamento de Gastroenterología
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Ciudad de México, México

Sara A. Zaragoza Galicia

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
 Unidad de Investigación en Medicina Experimental «Dr. Ruy Pérez Tamayo»
 Facultad de Medicina
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Ciudad de México, México

Alejandro Zentella Dehesa

Unidad Periférica Guillermo Soberón Acevedo
 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental
 Instituto de Investigaciones Biomédicas
 Red de Apoyo a la Investigación
 Coordinación de la Investigación Científica
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Unidad de Bioquímica
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Ciudad de México, México

Índice

Prólogo	XI
Luis Federico Uscanga Domínguez	
<i>Capítulo 1</i>	
Medicina basada en la evidencia y medicina de precisión	1
Mariana Rocío Torres Calleros, Rebeca Sarahi Bosques Rangel y Francisco Bosques Padilla	
<i>Capítulo 2</i>	
Herramientas de la medicina de precisión. El ejemplo del cáncer colorrecta	5
Alejandro Zentella Dehesa y José Luis Ventura Gallegos	
<i>Capítulo 3</i>	
Inteligencia artificial y medicina de precisión: simbiosis esencia	11
Miguel A. Tanimoto	
<i>Capítulo 4</i>	
Aplicando la medicina de precisión en el mundo real	17
Enrique Soto-Pérez-de-Celis	
<i>Capítulo 5</i>	
Síndrome del intestino irritable	23
José María Remes-Troche	
<i>Capítulo 6</i>	
Distensión abdominal funcional	35
Max J. Schmulson, Sara A. Zaragoza Galicia y Ariadna Hernández Hernández	
<i>Capítulo 7</i>	
Dispepsia funcional: tratamiento de precisión	41
Octavio Gómez Escudero	
<i>Capítulo 8</i>	
Pirosis funcional	49
Miguel A. Valdovinos Díaz	
<i>Capítulo 9</i>	
Vigilancia y tratamiento del enfermo con esófago de Barrett	53
Everardo Muñoz Anaya	
<i>Capítulo 10</i>	
Gastritis crónica atrófica y metaplásica: a cada quien lo suyo	57
Daniel Ruiz Romero y Josealberto Sebastiano Arenas Martínez	

<i>Capítulo 11</i>	
Cáncer de colon: ¿hay algo mejor que la colonoscopia?	63
Jorge Humberto Hernández Félix, Marco Antonio Jiménez Meza, Fidel David Huitzil Meléndez y Mónica Isabel Meneses Medina	
<i>Capítulo 12</i>	
Lesiones quísticas de páncreas: del análisis bioquímico a la búsqueda de variantes génicas	69
Enrique Murcio Pérez	
<i>Capítulo 13</i>	
Carcinoma hepatocelular, ¿algo más que ultrasonido y α -fetoproteína?	73
Luis Alejandro Rosales Rentería y María Sarai González-Huezo	
<i>Capítulo 14</i>	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	79
Ramón I. Carmona Sánchez y Daniel I. Carmona Guerrero	
<i>Capítulo 15</i>	
Caso clínico: gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	87
Francisco Esquivel Ayanegui	
<i>Capítulo 16</i>	
Caso clínico: medicina de precisión en la esteatosis hepática metabólica.	91
Juanita Pérez-Escobar, Graciela Elia Castro-Narro y Aline Huerta	
<i>Capítulo 17</i>	
Caso clínico: recompensación hepática	95
Mario Orlando Santana-Montes e Ignacio García-Juárez	
<i>Capítulo 18</i>	
Medicina de precisión en enfermedad inflamatoria intestinal	99
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
<i>Capítulo 19</i>	
Medicina de precisión: fundamental para elegir el tratamiento. Adenocarcinoma de esófago y estómago	107
Héctor de la Mora Molina	
<i>Capítulo 20</i>	
Medicina de precisión: fundamental para elegir el tratamiento Adenocarcinoma de colon y recto	113
Salvador Escorza Calzada, Mónica Isabel Meneses Medina, Vanessa Rosas Camargo y Fidel David Huitzil Meléndez	
<i>Capítulo 21</i>	
Adenocarcinoma de páncreas y tumores neuroendocrinos	121
Vanessa Rosas Camargo, Salvador Escorza Calzada y Marco Antonio Jiménez Meza	
<i>Capítulo 22</i>	
Carcinoma hepatocelular. Terapias sistémicas en carcinoma hepatocelular	127
Eric Kauffman Ortega	
<i>Capítulo 23</i>	
Medicina de precisión: oportunidades y retos en nuestro entorno. Medicina de precisión en países en desarrollo	133
Carlos A. Aguilar Salinas y Rita Angélica Gómez Díaz	

Adenocarcinoma de páncreas y tumores neuroendocrinos

Vanessa Rosas Camargo, Salvador Escorza Calzada y Marco Antonio Jiménez Meza

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Introducción

El cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal de páncreas) es un problema de salud mayor. A nivel mundial ocupa el duodécimo lugar en incidencia (510,570 casos nuevos) y el sexto en mortalidad (466,983 muertes). En EE.UU. es la tercera causa de muerte por cáncer, aunque se estima que para el año 2030 será la segunda causa de muerte. En México, en 2022 se estimaron 5,822 casos nuevos y 5,267 muertes, ocupando el duodécimo lugar en incidencia y el séptimo en mortalidad¹.

Se reconoce que el cáncer de páncreas es una enfermedad sistémica y con mal pronóstico. Entre los factores que contribuyen a ello destaca que el 50% de los casos se diagnostican en etapa avanzada o metastásica, alta tasa de recurrencia después de cirugía y falta de estrategias de tamizaje en la población general². No obstante, en los últimos años la tasa de supervivencia relativa a cinco años para todas las etapas ha aumentado: el 8% entre 2006 y 2012, y el 12% entre 2012 y 2018³. Aunque marginal, este aumento sugiere que los avances en la caracterización genómica y tratamiento del cáncer de páncreas contribuyen a mejores desenlaces a largo plazo para un subgrupo de pacientes. Por lo tanto, se requiere un abordaje de precisión y paciente específico en el manejo del cáncer de páncreas.

Alteraciones somáticas en el cáncer de páncreas

Se han identificado mutaciones somáticas recurrentes en la carcinogénesis del cáncer de páncreas; las principales ocurren en el oncogén *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) (90-95% de los casos) y en los genes supresores de tumores *TP53* (70%), *SMAD4* (*mothers against decapentaplegic homolog 4*) (31%) y *CDKN2A* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) (35%)⁴. Más allá de

mutaciones somáticas en estos cuatro genes, otras mutaciones somáticas recurrentes ocurren con una prevalencia menor (Fig. 1).

La mayoría de las mutaciones en *KRAS* ocurren en el codón 12 (80%), principalmente G12D (35%), G12V (20-30%) y G12R (10-20%); otras menos frecuentes son Q61 (~ 5%) y G12C (~ 1%). Las mutaciones en *KRAS* alelo específico están asociadas a supervivencia global (SG) independientemente de la etapa clínica; por ejemplo, en mutaciones en *KRAS*^{G12R} la mediana de SG es de 34 meses, en *KRAS*^{Q61} es de 20 meses y en *KRAS*^{G12D} es de 22 meses⁵.

Durante décadas fue un desafío la terapia anti-RAS, pero en 2013 se descubrió la inhibición alostérica mutación específica *KRAS*^{G12C}⁶. Y desde entonces se han reportado resultados de ensayos clínicos de inhibidores de *KRAS*^{G12C}, sotorasib (AMG510) y adagrasib (MRTX849) en diferentes tumores sólidos; por ejemplo, en cáncer de pulmón avanzado *KRAS*^{G12C}, ambos medicamentos se encuentran aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), mientras que en México sólo sotorasib tiene aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para cáncer de pulmón avanzado *KRAS*^{G12C}.

En cáncer de páncreas avanzado *KRAS*^{G12C} pretratado hay resultados promisorios. Por ejemplo, en el *CodeBreak 100*⁷, un estudio de fase I/II, se incluyeron 38 participantes con cáncer de páncreas avanzado *KRAS*^{G12C} pretratado, de los cuales el 78% habían recibido dos o más líneas de tratamiento, y sotorasib demostró una tasa de respuesta del 21%, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de cuatro meses y una SG de 6.9 meses. En el estudio KRYSTAL-1⁸, un estudio de fase II, adagrasib también demostró actividad clínica en este subgrupo: tasa de respuesta del 33%, mediana de SLP de 5.3 meses y de SG de ocho meses. El beneficio parece marginal; sin embargo, actualmente no hay esquemas terapéuticos estándar para el tratamiento de tercera línea del cáncer de páncreas avanzado.

Por otro lado, el 5-10% de los casos de cáncer de páncreas no tienen mutaciones en *KRAS*. Estos casos *KRAS* no mutado